Aus der Universitäts-Frauenklinik zu Marburg a. d. Lahn
Direktor: Geheimer Medizinalrat Prof. Dr. E. Kehrer

Ueber die Veränderungen der morphologischen Struktur des Hypophysenvorderlappens des kastrierten weiblichen Kaninchens nach Einwirkung von Corpus luteum-Hormon

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
IN DER GESAMTEN MEDIZIN
DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER PHILIPPS-UNIVERSITÄT MARBURG

VORGELEGT VON

RUDOLF UNVERHAU
AUS OSCHERSLEBEN a. d. Bode

MARBURG-LAHN 1935
BUCHDRUCKEREI HERMANN BAUER

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 28. 5. 1935.

Referent: Professor Dr. Neumann.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

MEINEN LIEBEN ELTERN

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554421_0074

A) Einleitung.

Nachdem auf dem Gebiete der Hormonforschung ungeahnte Ergebnisse bisher erzielt wurden, und man speziell auf dem Gebiete der Sexualhormone gewaltige Fortschritte zu verzeichnen hat, haben die klinischen Erfahrungen gelehrt, daß nicht nur die Hypophysenvorderlappenhormone maßgeblich die Keimdrüsen beeinflussen, sondern man kennt heute schon ganz bestimmte Einwirkungen des Follikelhormons auf die Hypophyse. Dies findet klinisch seine Bestätigung darin, daß es mit der alleinigen Zufuhr von Follikelhormon gelingt, eine erfolgreiche Hormontherapie zu betreiben (C. Kaufmann (1933), Buschbeck (1934), H. O. Neumann (1934) u. a.). Neuerdings haben Clauberg und Breipohl (1935) darauf hingewiesen, daß auch das Corpus luteum-Hormon rückwirkend ganz bestimmte morphologische Veränderungen in der Hypophyse hervorruft. Diese Untersuchungen, auf die später näher eingegangen wird, wurden an der Rattenhypophyse durchgeführt. In den vorliegenden Untersuchungen haben wir das Kaninchen als Versuchstier gewählt, um zu prüfen, ob die von Clauberg und Breipohl beobachteten Veränderungen auch bei anderen Tiergattungen nachgewiesen werden können.

B) Die Histologie des Hypophysenvorderlappens des Kaninchens.

a) Der normale Hypophysenvorderlappen.

Ueber die Hypophyse des Kaninchens ist bisher wenig gearbeitet worden, und es bestehen noch viele Unklarheiten bezüglich ihrer morphologischen Struktur. Dagegen sind die Hypophysen des Menschen und einer Reihe von Tieren, Ratte, Maus, Hund, Katze usw. viel genauer erforscht und bekannt. Die Zellbilder der Vorderlappen der verschiedenen Tierspezies sind doch derartig verschieden voneinander, daß sich die Verhältnisse des einen Tieres nicht ohne weiteres auf ein anderes Tier und noch weniger auf den Menschen übertragen lassen.

Das erschwert naturgemäß die tierexperimentelle Forschung außerordentlich.

Bei der Darstellung der normalen Histologie der Kaninchenhypophyse bin ich vorwiegend von den Arbeiten von Kolde (1912), Trautmann (1909), Brauer (1928), Berblinger (1932) und Clauberg (1933) ausgegangen.

Der Drüsenlappen der Hypophyse, der hier allein beschrieben werden soll, setzt sich aus dem bindegewebigen Stützgerüst und dem eingelagerten Drüsenparenchym zusammen. Zum Stützgerüst gehört zunächst die Kapsel, die beim Kaninchen ziemlich stark entwickelt und mit der Drüse verhältnismäßig locker verbunden ist. Bei der Exstirpation der Hypophyse kann sie meistens nicht erhalten werden. (Brauer, 1928). Von der Kapsel aus durchzieht das Stützgewebe in Form eines Flechtwerkes das Innere der Drüse. Die Fasern verlaufen kreuz und quer und sind zu dünneren Bündeln oder dickeren Balken zusammengelagert. In ihnen befinden sich die in großer Anzahl vorhandenen Blutgefäße. Sie liegen vorzugsweise an den Gabelungen und Kreuzungsstellen der Faserbündel. In den an den Zwischenlappen grenzenden Partien sind sie zahlreicher als an anderen Stellen.

Zwischen den Fasern des Stützgerüstes liegt das Drüsenparenchym, das eine gewisse Struktur, die beim Kaninchen nicht besonders deutlich ist, erkennen läßt. Man findet alveolenartige Zellhaufen und gewundene Stränge, die aus verschiedenen Zellen bestehen. Auf Grund ihrer besonderen Färbbarkeit hat man sie in chromophile, das sind solche, deren Plasma sich durch saure bzw. basische Farbstoffe gut färben lassen und in chromophobe Zellen, deren Plasma schlecht färbbar ist, eingeteilt.

Flesch (1884), Dostojewsky (1886) u. a. haben die chromophilen Zellen als eosinophile und basophile beschrieben. Seither werden drei Hauptzelltypen im Hypophysenvorderlappen unterschieden. Die Eosinophilen oder Acidophilen, die Basophilen oder Neutrophilen und die Hauptzellen. Diese drei Formen findet man bei allen Säugetierhypophysen. (Brauer, 1928).

Die Eosinophilen lassen sich in der Kaninchenhypophyse verhältnismäßig leicht erkennen. Sie heben sich durch ihre Rotfärbung deutlich von ihrer Umgebung ab. Nach Clauberg (1933) nehmen die Zellen das Eosin jedoch nicht gleichmäßig gut an. Man kann bei ihnen die verschiedensten Uebergänge im Farbton beobachten, vom tiefen Rot bis zum blassesten Rosa. Ihre Zellform ist verschieden, meist

ist sie elliptisch oder eiförmig. Der Kern ist rund und blasig, er liegt zentral oder peripher. Das Chromatingerüst ist deutlich, und man findet oft mehrere Kernkörperchen. Das Plasma ist dicht und feingekörnt, sodaß es manchmal fast homogen erscheint. Die Lage der Eosinophilen zeigt in der Kaninchenhypophyse einige Besonderheiten. Sie werden fast über den ganzen Vorderlappen verteilt gefunden, doch gibt es Stellen, wo sie in dichten Haufen zusammenstehen und andere, wo sie nur spärlich auftreten. Das hängt mit der Eigentümlichkeit zusammen, daß die Blutgefäße und blutführenden Spalten im Paremchym fast ausnahmslos von eosinophilen Zellen begrenzt sind. Daher findet man hauptsächlich in den Partien die meisten Acidophilen, die am besten durchblutet sind. Wie oben schon erwähnt, sind die Blutgefäße in der Nähe des Zwischenlappens am zahlreichsten, und an dieser Stelle tritt auch eine besonders große Anhäufung eosinophiler Epithelien hervor. In den Randpartien ist das Umgekehrte der Fall. Hier bleiben die Eosinophilen ziemlich vereinzelt. Eine weitere Merkwürdigkeit der Kaninchenhypophyse ist, daß eine schmale Zone an der Hypophysenhöhle so gut wie frei von eosinophilen Zellen ist.

In eigenen Untersuchungen fanden wir eine mit den vorstehenden Angaben übereinstimmende Anordnung der Eosinophilen. Vor allem treffen diese Befunde für geschlechtsreife Kaninchen zu. Auch uns fiel auf, daß die Eosinophilen immer dort wo die Gefäße liegen am stärksten vorhanden waren.

In der Hypophyse eines jugendlichen 600 g schweren Kaninchens zeigen die Acidophilen etwas veränderte Verhältnisse. Ihr Protoplasma ist gleichmäßig hellrot gefärbt. Farbunterschiede sind nur im geringen Grade vorhanden. Die dunkelblauen Zellkerne lassen ihr Chromatingerüst nur undeutlich erkennen. Die Zellgrenzen sind scharf ausgeprägt. In Form und Größe zeigen die Eosinophilen eine gewisse Einheitlichkeit. Sie liegen auch nicht zu dichten Haufen zusammengedrängt, sondern sind mehr gleichmäßig verteilt. An der Spitze, den Randpartien, in der Nähe der hier gut ausgebildeten Hypophysenhöhle und in einem von hier aus in die Mitte hereinragenden Bezirk sind sie auch in der jugendlichen Hypophyse nur vereinzelt anzutreffen.

In der Hypophyse ausgewachsener Tiere sind die Eosinophilen differenzierter; sie sind verschiedener gestaltet, ungleichmäßiger gefärbt und werden mehr in Gruppen zusammenliegend gefunden.

Wesentlich mehr Schwierigkeiten als die Charakterisierung der Acidophilen bietet die Unterscheidung der Basophilen von den Hauptzellen im Vorderlappen des Kaninchens. Die basophilen Zellen sind größer als die eosinophilen sowohl bezüglich ihres Zelleibes wie auch ihres Kernes. Sie enthalten ein Kolloid, das durch Vakuolen darstellbar ist. Trautmann (1909) unterscheidet 2 Zellarten, eine hellere und eine dunkler gefärbte. Der Kern hat ein grobes Netzwerk. Die Kernkörperchen sind manchmal sehr groß. Die Protoplasmagranula sind ziemlich grob und verschieden nach Größe und Verteilung. Oefter findet sich um den Kern herum eine helle ungefärbte Zone.

Die Hauptzellen zeichnen sich durch ihre schlechte Färbbarkeit aus. Ihre Gestalt ist wechselnd. Das granulafreie Plasma ist nur in geringer Menge vorhanden, es nimmt oft gar keine Farbe an und bleibt ganz hell. Die Kerne sind vielleicht etwas kleiner als die der chromophilen Zellen und weisen ein feines, nicht immer deutliches Chromatingerüst auf. Selten finden sich auch Zellen mit sehr großem Kern und schmalem Plasmasaum. Die Zellgrenzen sind vielfach verschwommen.

Beim Kaninchen kommen diese beiden Zelltypen nur schlecht in der dargestellten Form heraus. Nach Stendell (1913), Brauer (1928) u. a. sollen die geringen Unterschiede zwischen den Basophilen und Hauptzellen Folgen der schlechten Differenzierungsfähigkeit der Hypophysenzellen bei den Nagern sein. Die Zellen weisen vorwiegend eine helle basophile Färbung auf mit einem ziemlich grobgranulierten Plasma. Ihre Größe und Gestalt ist wenig charakteristisch. In Einzelfällen treten jedoch eines oder mehrere der vorhin beschriebenen Merkmale deutlich hervor, dann ist die Einordnung weniger schwierig.

Hieraus geht klar hervor, daß über die Zahl und über die Anordnung der Epithelien im Gesamtzellbild nur sehr schwer etwas gesagt werden kann. Einige Autoren (Kolde (1912), Berblinger (1932), Clauberg (1933) u. a.) haben die Hauptzellen im Unterschied zu dem Hypophysenvorderlappen anderer Tiere beim Kaninchen an besonderen Stellen gefunden; im vordersten Teil und in einem Bezirk in der Mitte der Hypophyse oder in einem gesonderten Teil zwischen Vorder- und Hinterlappen.

Diese besondere Anordnung der Hauptzellen möchten wir nach unseren Befunden ebenfalls für sicher halten. Und zwar fanden wir die Chromophoben, kenntlich an der schlechten

Färbbarkeit des Protoplasma und den verschwommenen Zellgrenzen, in isolierten Haufen zusammenliegend in dem zum Hinterlappen gerichteten Abschnitt, dort, wo man die für die jugendlichen Kaninchen charakteristische Hypophysenhöhle antrifft. Außerdem ließen sie sich bei der Untersuchung von Schnittserien in Gruppen aneinander gelagert auch in einem Bezirk in der Spitze nachweisen. Vereinzelt trifft man sie an sämtlichen Stellen im mikroskopischen Bilde an. Diese typische Anordnung der Hauptzellen ist schon in der jugendlichen Hypophyse ausgeprägt.

Nach Berblinger (1932) traten bei der Ratte und beim Kaninchen die Basophilen gegenüber den Eosinophilen und Hauptzellen an Zahl erheblich zurück. Wir glauben jedoch sagen zu können, daß in der jugendlichen Hypophyse die Acidophilen weniger zahlreich sind als die Neutrophilen und die Hauptzellen. Bei geschlechtsreifen Tieren überwiegen im Gegensatz dazu die Eosinophilen beträchtlich. Für den Menschen gilt, daß physiologisch die Zahl der Eosinophilen diejenige der Basophilen und auch die der Hauptzellen übertrifft.

Neben diesen regulären Zellen kommen im Vorderlappen der Hypophyse noch zahlreiche andere vor, die als Uebergangs- und Degenerationsformen bezeichnet worden sind. Die Uebergangszellen entstehen durch die Entwicklung der Basophilen aus den Hauptzellen. Bei den degenerativen Zellen sind die Kerne teilweise geschrumpft, intensiv gefärbt, und das Zellplasma ist in den meisten Fällen verschwunden. Von welchen Zellen diese Formen abstammen, läßt sich in seltenen Fällen an der Färbung des Protoplasmas noch erkennen. Nach Kraus (1914) gehen aus den Hauptzellen die Eosinophilen wie die Basophilen hervor; aus diesen können wieder granulafreie Elemente vom Aussehen der Hauptzellen entstehen. Umstritten ist, ob die Acidophilen und Neutrophilen nur verschiedene Sekretionsstadien der Hauptzellen darstellen, oder ob jeder chromophilen Form eine besondere sekretorische Leistung eigen ist. Stendell (1914), Trautmann (1909), und Poos (1927) vermuten, daß es sich um die gleichen Zellen in verschiedenen Sekretionszuständen handelt. Im eosinophilen Stadium befinden sich die Zellen im Zustand der Sekretion. Bei unseren Untersuchungen haben wir wie Clauberg (1933) die Acidophilen direkt bei ihrer Sekretionstätigkeit gesehen. Die hochrot gefärbten Zellen ragen mit einer Kante häufig ins Lumen des Gefäßes hinein, und man kann an dem Blasserwerden des Plasmas und am Verschwinden

und Verwaschen der dortigen Zellgrenzen beobachten, wie das Sekret in die Blutbahn übertritt.

Benda (1927) meint, daß sich die spezifisch gekörnten Zellen in diesem Zustand vermehren. Berblinger (1932) kann sich der Auffassung von Poos (1927) bezüglich der Entstehung der Zellen nicht anschließen, zum mindesten hält er sie nicht für bewiesen.

Es bleibt noch die den Hypophysenvorderlappen nach den Zwischenlappen hin abschließende Hypophysenhöhle zu erwähnen. Man findet sie nur bei jungen Kaninchen, im späteren Alter entstehen aus ihr die sog. Rathke'schen Cysten. Das auskleidende Epithel soll nach Brauer (1928) mit Flimmerhaaren versehen und basophiler Natur sein. Wir haben das Flimmerepithel nicht mit Sicherheit feststellen können, müssen jedoch zugeben, daß einzelne Stellen auf ein solches hinweisen. Außerdem haben wir neben basophilen Zellen auch Hauptzellen und Eosinophile, allerdings nur in ganz geringer Anzahl, gefunden. Im Lumen der Cysten befindet sich ein Kolloid, das von Kraus (1914) und Kasche (1926) näher untersucht und beschrieben worden ist. Kraus unterscheidet 3 durch verschiedene Färbemethoden differenzierbare Kolloidarten.

1. Das gerbsäure-feste Kolloid. Es entsteht in den chromophilen Zellen und ist auch in den Kapillaren nachgewiesen.
2. Das fuchsinophile Kolloid. Dieses ist aus den entgranulierten basophilen Zellen entstanden, liegt zwischen den Cysten der Marksubstanz, kommt auch im Hinterlappen vor.
3. Das fuchsinophobe Kolloid. Hier handelt es sich um ein Degenerationsprodukt eosinophiler Zellen. Es findet sich hauptsächlich im hinteren Teil des Vorderlappens, in der sog. Markschicht.

b) Der Hypophysenvorderlappen in der Schwangerschaft.

Während der Gravidität werden im Hypophysenvorderlappen ganz bestimmte Veränderungen hervorgerufen, die wir heute, jedenfalls in morphologischer Beziehung, als feststehend betrachten können.

Comte (1898) hat wohl zuerst beobachtet, daß sich in der Schwangerschaft regelmäßig die Hypophyse vergrößert. Einige ausländische Autoren fanden später histologische Veränderungen (Launois und Mulon (1903/04), Guerini

(1905), Cagnetto (1907) u. a.). Grundlegend wurde die Schwangerschaftshypophyse von Erdheim und Stumme (1909) beschrieben. Ihre Befunde sind von einer Reihe von Autoren nachgeprüft und bestätigt worden. Kolde (1912) hat die Hypophysen trächtiger Kaninchen untersucht und dieselben typischen Veränderungen gefunden, wie sie Erdheim und Stumme für die menschliche Hypophyse angegeben haben. Nach Berblinger (1932) stimmen die Befunde der menschlichen Hypophyse nicht nur mit denen des Kaninchens sondern auch mit denjenigen der Hündin, des Meerschweinchens, der Ratte, der Maus und der Katze überein.

Das histologische Kennzeichen der Schwangerschaftsveränderung ist die Vermehrung und Vergrößerung der Hauptzellen. Sie nehmen im Laufe der Schwangerschaft so sehr an Zahl zu, daß sie schließlich die Eosinophilen übertreffen und diese in den Hintergrund drängen. Die Basophilen erfahren wie die Acidophilen keine Veränderungen. Auch die Zellen der Rathke'schen Cysten machen eine Schwangerschaftshypertrophie durch. (Erdheim (1903), Dayton (1926), Kasche (1926). In der Hypophyse des schwangeren Kaninchens finden sich nach Kolde (1912) die vergrößerten Hauptzellen besonders gehäuft im vorderen Teil und in der Mitte, im sog. Dreieck von Rogowitsch, aber sie sind auch in anderen Teilen des Hypophysenvorderlappens anzutreffen. Sie haben ein graurot gefärbtes Protoplasma mit feinsten Granula und sehr große, meist ovale helle Kerne mit deutlich sichtbarem Chromatinnetz. Nach Berblinger entstehen diese Schwangerschaftszellen vornehmlich amitotisch aus den Hauptzellen. Kraus (1926) faß sie in funktioneller Hinsicht als eine besondere Art von Eosinophilen auf. Nach Beendigung der Schwangerschaft bilden sich die Veränderungen wieder in weitgehendem Maße zurück, bei Primiparen schneller als bei Multiparen. Allerdings lassen sich noch Monate, ja sogar Jahre nach der Geburt zuweilen Schwangerschaftszellen feststellen. Die Zahl der Hauptzellen bleibt immer etwas vermehrt.

In unseren eigenen Untersuchungen fiel uns bei der Gesamtübersicht der Schwangerschaftshypophysen aus der ersten Hälfte der Schwangerschaft auf, daß das Organbild im Ganzen homogener und kompakter erschien. Um die Rathke'schen Cysten herum lagen dicht gedrängt die Hauptzellen mit ihrem schlecht färbbaren Protoplasma. In ihnen fanden sich nunmehr Vakuolen und bei vielen Fällen war um die Kerne herum eine schmale helle Zone zu sehen. Die Gefäßversorgung war in erster Linie in diesem Abschnitt besonders

deutlich, mehr zur Mitte und zur Spitze hin erschienen die Gefäße fast wie erdrückt. Die hyperplastischen Zellen lagen mit ihren Zellgrenzen dicht aneinander. Unter Umständen waren diese Zellgrenzen verschwommen, sodaß größere Komplexe eine gewisse Aehnlichkeit mit den Hauptzellen besaßen. Trotzdem aber unterschieden sie sich durch eine allerdings nur geringgradige andere Färbbarkeit von ihnen. Die Eosinophilen waren längst nicht mehr so leuchtend rot, auch diese waren mehr verschwommen. Die von Rogowitsch bezeichnete dreieckige Zone trat in unseren Hypophysen nicht deutlich hervor.

Hypophysen aus der zweiten Hälfte der Schwangerschaft zeigen ein noch verschwommeneres Gesamtzellbild. Zellen mit hellrosa, fein granuliertem Protoplasma beherrschen vorwiegend das Bild. Die eigentlichen basophilen Zellelemente treten mehr in den Hintergrund. Die Zellgrenzen sind durchweg stark verwischt, die Gefäßlumina eng. In den Hauptzellen sind die Kerne deutlich vergrößert, doch werden Mitosen vermißt.

Bei der Durchsicht unserer Präparate hat man durchaus den Eindruck, daß im Verlauf der Schwangerschaft die eosinophilen Zellen ihren Charakter ändern. Später in der zweiten Hälfte sieht man um die Gefäße herum wiederum Epithelien, die schwach rosa gefärbte Granula besitzen, und deren Protoplasma graurötlich im Gesamtbild erscheint. — Es handelt sich hier um die als Schwangerschaftszellen bezeichneten Gebilde, von denen Berblinger behauptet, daß sie veränderte Hauptzellen sind, Kraus aber die Meinung vertritt, daß es sich um Eosinophile handelt. Nach der Lage und Anordnung der Zellen müssen wir uns vorerst der Ansicht von Kraus anschließen, denn wir haben bei unseren Untersuchungen bisher keinen Hinweis dafür erbringen können, daß diese Zellelemente aus den sog. Hauptzellen stammen. Hypertrophie der Zellen, Verwischung der Zellgrenzen, Aufhellung des Kernes usw. sind offenbar Schwangerschaftsveränderungen, die eine Schlußfolgerung auf die Herkunft der Zellen nicht zulassen. Anordnung und Lage der Zellen spricht mehr für die Auffassung von Kraus.

Bereits am ersten Tage des Wochenbetts bietet die Hypophyse ein ganz anderes Bild dar. Kerne und Zellgrenzen werden wieder deutlich sichtbar. Eosinophile Zellen treten in der früher angeführten Anordnung wieder hervor. Das ganze Zellbild ist gelockerter. Diese schon am ersten Tage weitgehende Rückbildung ist so auffallend, daß sie auch bereits der Un-

geübte ohne weiteres im Vergleich mit der Schwangerschaftshypophyse erkennt. Bei stärkerer Vergrößerung aber findet man im Zellverband auch Zelltrümmer; das sind also Zellen, die fast nur noch aus Vakuolen bestehen und deren Kerne der Kariolysis anheim gefallen sind; ebenso findet man Kolloidansammlungen in Form von leuchtend roten bzw. mehr bläulichen Tropfen.

4 Wochen später sind auch diese Untergangsformen zum großen Teil in den Zellen verschwunden. Die Hypophyse hat wieder ihr normales Aussehen, nur hier und da findet man Zellen eingelagert, die an das Bild der Schwangerschaftszelle erinnern. Es handelt sich hier um jene Zellen, die zeitlebens bestehen bleiben sollen. Auffallend ist die außerordentlich starke Vermehrung der Eosinophilen.

c) Der Hypophysenvorderlappen nach Kastration.

Durch den Fortfall der Einwirkung der Sexualhormone auf den Hypophysenvorderlappen kommt es in ihm zu Veränderungen, die nach Angaben in der Literatur bei den einzelnen Tieren und beim Menschen häufig verschieden sind. Das liegt einmal daran, daß die Tiere nicht gleichmäßig auf die Kastration reagieren (Nukariya, 1926), zum anderen an der Einwirkung äußerer Einflüsse, und schließlich spielt das Alter, die Art der Ausschaltung der Keimdrüsenwirkung und die Zeit der Untersuchung nach der Kastration eine große Rolle. Zieht man alle diese Momente in Betracht, so kann man verstehen, daß heute noch keine völlige Klarheit über die Kastrationsveränderungen im Hypophysenvorderlappen herrscht. Trotzdem ist es möglich, von charakteristischen Veränderungen der Hypophyse des Menschen und der Säugetiere zu sprechen.

Von vielen Autoren wurde makroskopisch eine deutliche Vergrößerung des Hypophysenvorderlappens gesehen. Cimorini (1907), Schönberg und Sakaguchi (1917), Saito (1923), Trautmann (1909), Wittek (1913), Nukariya (1926), Lehmann (1927), Brauer (1928), Berblinger (1932), u. a. haben die von Fichera (1905) zuerst an kastrierten Hähnen, Büffeln, weiblichen Meerschweinchen und Kaninchen beschriebenen Vergrößerungen der Hypophyse teils bei den gleichen, teils bei anderen Tieren bestätigen können. Andere Autoren Kühn (1910), Pirsche (1902), Marassini und Luciani (1912) und Steward (1922) konnten eine Vergrößerung nicht feststellen. Kon (1908) und Kolde (1912) hatten wechselnde Resultate.

Die histologischen Befunde sind zum mindesten ebenso verschieden wie die makroskopischen. Bei der Kastrationshypophyse der Frau haben Kon (1908), Rößle (1914), Berblinger (1928), u. a. in den meisten Fällen eine beträchtliche Zunahme der eosinophilen Epithelien gesehen. Berblinger hat jedoch betont, daß diese Vermehrung nicht regelmäßig ist. Außerdem fand Rößle noch, daß die Basophilen Abnahme der Zahl und Verlust der basophilen Eigenschaft des Protoplasmas zeigen. Von der Dauer des Kastrationszustandes sind die Veränderungen der Hypophyse nicht abhängig; sie können dauernd bestehen bleiben. Schenk (1929) hat als einziger Autor spontane Rückbildung angegeben. Berblinger (1932) berichtet von einer 78jährigen Frau, die im 30. Lebensjahre kastriert worden war, daß bei ihr noch die Kastrationsveränderungen vorhanden seien. Bei 2 Männern mit hochgradiger Hodenatrophie konnte Berblinger ebenfalls eine starke Zunahme der Eosinophilen feststellen.

Ehe ich auf die Kastratenhypophyse der Maus und des Kaninchens etwas näher eingehe, möchte ich noch einige Befunde von anderen Tieren anführen. Fichera (1905) sah beim kastrierten Hahn die Eosinophilenvermehrung ganz regelmäßig. Eine nicht konstante Zunahme der Acidophilen beobachtete Trautmann (1909) bei kastrierten Pferden, Schweinen und Eseln. Kühn (1910) konnte diese Veränderungen für Wallache allerdings nicht bestätigen. In der Hypophyse des Ochsen ließen sich dichte Zellgruppen von eosinophilen Epithelgruppen erkennen (Schönberg und Sakaguchi (1917). In den Vorderlappen keimdrüsenloser Hunde oder Hündinnen fand Berblinger ebenfalls eine deutliche Zunahme der Eosinophilen.

Bei Ratten sind die Kastrationsveränderungen besonders deutlich ausgeprägt. Die Acidophilen nehmen derartig an Zahl zu, daß sie die Hauptzellen wesentlich übertreffen. Das normale Verhältnis von Hauptzellen zu Eosinophilen von 2 : 1 wandelt sich zu einem Verhältnis von 1 : 2 um. (Lehmann, 1927). Die Basophilen werden ebenfalls zahlreicher, sie werden durch kolloidale Entartung zu großen blasigen Elementen, dabei rücken die Kerne vielfach in die Peripherie. Schleidt (1914) und Nukariya (1926) haben diese besonderen Kastrationszellformen als Siegelringszellen bezeichnet. Bei der Ratte sind die durch Kastration hervorgerufenen Veränderungen nach Ablauf von 3 Wochen in vollem Umfange ausgebildet. (Hohlweg und Dohrn (1932).

Lange nicht so deutlich wie bei der Ratte treten die Zeichen der Kastration beim Kaninchen in Erscheinung. Bei unseren Kaninchen, die seit über 3 Monaten kastriert waren, fanden wir eine Vergrößerung der Vorderlappen. Histologisch fiel uns zunächst eine gleichmäßigere Färbung des Uebersichtsbildes und eine starke Vascularisation auf. Die Zellhaufen schienen gegeneinander schärfer abgesetzt und mehr auseinander gerückt zu sein, was wohl auf eine Vermehrung des Bindegewebes zurückzuführen ist. Die Eosinophilen waren vermehrt, sie waren nicht mehr auf besondere Stellen beschränkt sondern in allen Teilen der Drüsen zu finden. Während die Hauptzellen etwa gleich zahlreich geblieben waren, waren die neutrophilen Epithelien auf Kosten der Eosinophilen vermindert. Bei allen 3 Zelltypen ließ sich eine wesentliche Veränderung der Zellstruktur nicht feststellen. Insbesondere konnten große mit Kolloid angefüllte, entartete Zellen und Siegelringformen, wie sie in der Hypophyse der kastrierten Ratte auftreten, nicht beobachtet werden.

Auf Grund dieser angeführten Befunde können wir wohl als charakteristische Merkmale für die Kastrationshypophyse des Kaninchens folgende Veränderungen anerkennen — wir müssen jedoch hinzusetzen, daß sie nicht für alle Säugetiere und den Menschen gleichmäßig anzuwenden und absolut richtig sind —:

1. Vergrößerung des Hypophysenvorderlappens.
2. Starke Vermehrung der eosinophilen Epithelien.
   (Bei der Ratte noch Zunahme der Basophilen.)

Die Umgestaltung der Hypophyse ist, wie aus den später angegebenen Versuchen einwandfrei hervorgeht, eine Folge des fehlenden Einflusses der Sexualhormone.

C) Einwirkungen der Ovarialhormone und verschiedener anderer Substanzen auf den Hypophysenvorderlappen

unter besonderer Berücksichtigung der morphologischen Veränderungen.

a) Follikelhormon und Hypophysenvorderlappen.

Die nach Ausfall der Sexualhormone oder nach Kastration auftretenden Veränderungen im Hypophysenvorderlappen haben verschiedene Autoren versucht, wieder rückgängig zu ma-

chen. Sie sind entweder so vorgegangen, daß sie ovarialhormonhaltige Substanz implantiert, Extrakte aus Ovarien oder Ovarialhormonpräparate injiziert haben. Als Versuchstiere sind meistens weiße Ratten verwendet worden, weil bei ihnen nach Kastration beide Zellarten, Basophile und Eosinophile vermehrt und die Basophilen besonders gut in ihrer Jugendform oder in ihrer Degenerationsform erkennbar sind. (Berblinger (1932), Lehmann (1928).

Ein Teil der Autoren hat versucht, durch sofortige Zufuhr von Hormonen unmittelbar nach der Kastration die Ausbildung der Kastrationshypophyse zu verhindern. Andere haben die Sexualhormone erst längere Zeit, mehrere Wochen oder sogar einige Monate nach der Kastration verabreicht, um die durch die Kastration bewirkte und vollendete Strukturveränderung des Hypophysenvorderlappens wieder bis zur Aufhebung rückgängig zu machen.

Fichera (1905) war wohl der erste, dem es gelang, durch Einwirkung von Keimdrüsenextrakten eine Veränderung in der Kastratenhypophyse herbeizuführen.

Schleidt (1914) führte dann Versuche in gleicher Richtung aus. Er nahm Implantationen von „heterologen Gonaden" bei jugendlich kastrierten Männchen und Weibchen vor und fand eine Wiederherstellung der normalen Zahl der Eosinophilen. Es muß dabei berücksichtigt werden, daß er im Gegensatz zu späteren Feststellungen anstatt einer Vermehrung der eosinophilen Zellen für die Kastrationshypophyse eine Verminderung der Zellart beschrieben hat. Seine Versuchstiere tötete er ein Jahr nach der Transplantation und fand an den Außenteilen der Hypophyse vereinzelte blasige Zellen mit blassem Kern und violett gefärbtem Plasma, die denen der Kastrationshypophyse glichen. Die Merkmale der vorangegangenen Kastration waren also noch erkennbar.

Lehmann (1927) implantierte gleichzeitig mit der Kastration einem weiblichen Tier weibliches Keimdrüsengewebe. Nach 53 Tagen nahm er die Untersuchung der Hypophyse vor und fand, daß es sich nicht um das Bild einer Kastrationshypophyse handelte. Allerdings deuteten die regressiven Erscheinungen im Plasma der Basophilen und das Zurücktreten der Eosinophilen gegenüber den Hauptzellen darauf hin, daß ein solches vorhanden gewesen war. Bei einem männlichen Tier, dem Hodensubstanz implantiert wurde, war sogar am Zellbild eine vorangegangene Kastration noch zu erkennen. Ein vollständiges Ausbleiben der Kastrationserscheinungen erreichte Lehmann bei zwei weiblichen Tieren, die er schon 8 Tage

vor der Kastration mit Plazenta gefüttert hatte. In dem Zellbild der Hypophyse waren kaum Basophile vorhanden.

In einer anderen Versuchsreihe implantierte Lehmann männlichen und weiblichen schon seit über 50(—210) Tagen kastrierten Ratten menschliche Hoden oder Ovarialsubstanz. Nach 14 bis 60tägiger Implantationsdauer beobachtete er eine Abnahme der Eosinophilen, Hervortreten der chromophoben Hauptzellen und eine starke Verminderung der Jugendformen der Basophilen. Eine vollkommene Aufhebung des Zellbildes der Kastratenhypophyse zum normalen konnte nicht erreicht werden, wohl aber waren an den Kern- und Plasmaveränderungen der Basophilen die Zeichen eines Rückganges des Kastrationsbildes deutlich erkennbar.

Diese Versuche wurden von Lehmann mit rein dargestelltem Hormon fortgeführt und zeigten auch hier das besprochene Ergebnis. „Es gelingt, die der Kastrationszeit entsprechende zelluläre Zusammensetzung zum Rückgang zu bringen, sodaß ein der normalen Hypophyse ähnliches Bild resultiert.“ Es muß aber der Beschreibung entnommen werden, daß eine vollständige Aufhebung der Veränderungen nicht beobachtet wurde.

1 Jahr später, 1928, führte Baniecki Versuche mit reinem Ovarialhormon sowohl an noch nicht schwanger gewesenen, normalen und kastrierten weiblichen als auch an normalen und kastrierten männlichen Meerschweinchen durch. Er wollte damit gleichzeitig die von Robert Meyer (1928) aufgeworfene Frage klären, ob man durch Dauerzufuhr von Ovarialhormon eine Schwangerschaftsreaktion erzielen kann und damit beweisen kann, daß die Schwangerschaftsreaktionen der Hypophyse nicht durch fetale Stoffe bedingt sind, sondern hormonalen Einflüssen unterliegen. Baniecki weist in seiner Arbeit ausdrücklich daraufhin, daß kein Unterschied in dem histologischen Hypophysenbilde der Kastrierten und nichtkastrierten Tiere vorhanden war. Die mikroskopische Untersuchung der Hypophysen der weiblichen, etwa 22 Tage lang, täglich mit zweimal 1 ccm reinem Ovarialhormon gespritzten kastrierten und nichtkastrierten Versuchstiere ergab in sämtlichen Fällen eine Schwangerschaftsreaktion mit nur geringen Unterschiede des Zellbildes. In der Kastrationshypophyse, die für uns besonders wichtig ist, fanden sich nur an den Randpartien einzelne basophile Zellen; die Eosinophilen waren stark und vergrößert, sie nahmen den größten Teil des Vorderlappens ein. Kleinere eosinophile Zellen waren in geringerer Anzahl vorhanden. Die Hauptzellen hatten sich in Schwanger-

schaftszellen umgewandelt. Außerdem bestand starke Hyperämie.

Die an männlichen, normalen und kastrierten Meerschweinchen angestellten Versuche wurden in gleicher Weise durchgeführt, nur die Versuchsdauer wurde auf 38 Tage verlängert. Die Ergebnisse waren jedoch diesmal negativ. Die histologischen Bilder waren vollkommen unverändert. Baniecki sieht das für einen Beweis der Geschlechtsspezifität der Ovarialhormone in der Wirkung auf den Hypophysenvorderlappen an. Aus diesen Versuchen können wir erkennen, daß das Ovarialhormon einen Einfluß auf die Hypophysen normaler und kastrierter weiblicher Meerschweinchen ausübt.

In bereits von Mahnert und Siegmund im Jahre 1927 angestellten Versuchen wurde gefunden, daß das Ovarialhormon die Follikelreifung zu hemmen vermag. Mahnert gelang es ein Jahr später nachzuweisen, indem er infantilen weiblichen Mäusen normale Hypophysen und gleichzeitig Corpus-luteum-Substanz implantierte (bzw. Follikelhormon spritzte), „daß der vom Hypophysenvorderlappen ausgehende Wachstumsimpuls auf den follikulären Apparat des Ovariums durch Ovarialhormon zur Zeit seiner größten Produktion (Corpus luteum) gehemmt oder niedergehalten werden kann". Es besteht also zwischen dem Hypophysenvorderlappen und dem Ovarialhormon in ihrer Wirkung auf das Follikelwachstum ein Antagonismus.

Dahlberg (1930) vertritt auf Grund seiner Versuche an infantilen Mäusen ebenfalls die Meinung, daß das Follikelhormon auf die Hypophyse einen hemmenden Einfluß ausübt.

Auch Zondek und Berblinger (1931) haben die Frage zu beantworten versucht, ob durch Follikulin das Zellbild des Hypophysenvorderlappens beeinflußt werden kann. Sie haben kastrierten geschlechtsreifen weiblichen Ratten 11 Tage hintereinander je 30 M. E. Follikulin verabreicht. Die Versuche begannen am 42. Tage nach der Kastration. 7 Tage nach der letzten Follikulininjektion wurden die Tiere getötet. Die morphologische Untersuchung der Hypophyse hatte das Ergebnis, daß durch Follikulinzufuhr die Eosinophilen und insbesondere die basophilen Epithelien nicht wesentlich beeinflußt wurden. Von einer Rückbildung der Kastrationshypophyse zur normalen konnte man keineswegs sprechen, lediglich an den Randpartien des Hypophysenvorderlappens war eine Abnahme der Acidophilen deutlich. Die Basophilen waren dagegen wie bei der Kastrationshypophyse vermehrt. Die

am zahlreichsten vorhandenen plasmaarmen Hauptzellen zeigten keine Veränderungen.

Kallas (1930) hat durch seine Parabioseversuche an infantilen Ratten zeigen können, daß mit großer Wahrscheinlichkeit bereits das infantile Ovarium die Tätigkeit des Hypophysenvorderlappens beeinflußt; und daß ferner durch Injektion von Follikelhormon die Inkretion des Hypophysenvorderlappens gehemmt werden kann. Vereinigt man parabiotisch ein infantiles kastriertes mit einem infantilen normalen Rattenweibchen, so treten bei dem normalen die Zeichen sexueller Frühreife in Erscheinung. Durch den Fortfall der Einwirkung der Ovarialhormone des kastrierten Tieres kommt es zur Mehrproduktion der Sexualhorme im Vorderlappen der Hypophyse, und diese wirken auf den Genitalapparat des Partners im Sinne einer Förderung der geschlechtlichen Reife ein. Diese Erscheinungen lassen sich jedoch verhindern, wenn man das kastrierte Tier mit Follikulin spritzt. Die Tiere verhalten sich dann vollkommen wie 2 normale weibliche sich in Parabiose befindliche Ratten. Kallas hat weiter feststellen können, daß kastrierte infantile Männchen und kastrierte infantile Weibchen verschieden auf Follikelhormon reagieren; denn wenn er ein kastriertes männliches Tier mit einem normalen weiblichen vereinigt und es mit Follikulin behandelt, so tritt trotzdem das ausgeprägte Bild sexueller Frühreife an den Genitalorganen des infantilen weiblichen Partners zu Tage. Auf Grund dieser Versuchsergebnisse schließt sich Kallas der Anschauung Lehmanns von der geschlechtsspezifischen Wirkung des Ovarialhormons an. Er erweitert auch die histologischen Befunde Lehmanns nach der funktionellen Seite hin und sagt: „Die Hyperfunktion der weiblichen infantilen Kastratenhypophyse wird durch Follikulininjektionen verhindert, bzw. zurückgedrängt; als Testobjekt hierfür kann das parabiotisch angehängte, infantile unkastrierte Rattenweibchen dienen."

Die Richtigkeit der Versuchsergebnisse von Kallas sind von Martins (1930) bestätigt worden.

Kraul (1931) hat, um den Einfluß verschiedener Substanzen auf das Funktionieren des Hypophysenvorderlappens zu prüfen, unter anderem auch Follikelhormon 14 Tage lang normalen Kaninchen, Ratten und Mäusen und zu gleicher Zeit solchen, die operativ oder durch Röntgenstrahlen kastriert waren, injiziert. Die Hypophysen dieser Tiere wurden 2—3 Wochen alten infantilen Mäusen implantiert. 5 Tage nach

der Implantation wurden die Mäuse obduziert und die Ovarien untersucht. Es zeigte sich, daß unter der Einwirkung der mit Follikulin vorbehandelten Hypophysen die Ovarien ganz mit Graaf'schen Follikeln erfüllt waren. Dagegen waren die Corpora atretica nur in geringer Menge vorhanden. Kraul hat also das gleiche Bild wie bei einer Prolan A Einwirkung auf die Ovarien gefunden und den Satz aufgestellt: „Follikulininjektionen vermehren die Prolan-Artwirkung des implantierten Vorderlappens." Bei dieser Versuchsreihe hat Kraul noch folgende Beobachtung machen können: Es ist kein bedeutender Unterschied in der Wirksamkeit der follikulinisierten Hypophyse normaler Tiere und solcher, die vorher operativ oder durch Röntgenstrahlen kastriert waren. Ferner hat er feststellen können, daß die vorbehandelten Hypophysen männlicher Tiere wirksamer sind als die weiblicher.

Ausgehend von den Resultaten Banieckis, der mit Ovarialhormoneinwirkung Zelliveränderungen in der Hypophyse fand, wollte Siegmund (1932) den Einfluß der getrennt dargestellten Hormone, Follikel- und Corpus-luteum-Hormon, auf die Hypophyse prüfen. Siegmund beschritt, um zu einer Klärung zu kommen, 2 Wege. Erstens injizierte er 3 Wochen hindurch geschlechtsreifen virginellen Meerschweinchen täglich 8 M. E. Follikulin, tötete die Tiere und untersuchte die Hypophysen histologisch. Dabei fand er einen deutlichen Unterschied im Vergleich zu dem Vorderlappen der unbehandelten Kontrolltiere. Die Hauptzellen waren hypertrophisch und plasmareich, ähnlich wie diejenigen einer Schwangerschaftshypophyse. (Beschreibung des Gesamtzellbildes fehlt.) Zweitens implantierte er die mit Follikelhormon vorbehandelten Hypophysen in analoger Weise wie es Kraul durchgeführt hatte infantilen Mäusen und untersuchte nach 130 Stunden das Genitale und besonders die Ovarien. Siegmund konnte die Befunde von Kraul vollständig bestätigen. Auch er fand in den Ovarien ein deutliches Vorwiegen der Follikelwucherung.

Wie Zondek und Berblinger und Baniecki, so prüften auch Hohlweg und Dohrn (1932) den Einfluß von Follikulin auf die Hypophysen kastrierter Ratten. Zunächst versuchten sie die Ausbildung der Kastrationshypophyse zu verhindern. Sie verabreichten infantilen Weibchen und infantilen Männchen vom Tage der Kastration ab täglich eine R. E. Progynon. Nach 3 Wochen konnten sie ein normales Zellbild feststellen. Bei diesen Versuchen ließ sich erkennen, daß die Dosen, die möglich sind, um eine Kastrationsverände-

rung zu verhindern, abhängig sind vom Alter und Geschlecht der Tiere. Infantile Männchen brauchten eine sehr viel größere Minimaldosis von 2/5 R. E. täglich gegenüber Weibchen mit einer Menge von 1/30 R. E. In späteren Untersuchungen wurden die ähnlichen Versuche an geschlechtsreifen kastrierten Rattenweibchen durchgeführt und festgestellt, daß erst bei einer Follikelhormonmenge von 5—6 R. E. täglich der Vorderlappen das normale histologische Bild behielt.

Jetzt galt es noch die Frage zu klären, ob es möglich ist, mit großen Dosen Progynon die bereits vollausgebildete Kastrationshypophyse durch regressive Veränderungen wieder in den Zustand eines normalen Vorderlappens überzuführen. Nachdem Hohlweg und Dohrn festgestellt hatten, daß die Vermehrung der Kastrationszellen 3 Wochen nach der Entfernung der Keimdrüsen deutlich ausgeprägt ist, und zwar sowohl bei jungen wie auch bei älteren Tieren, injizierten sie von diesem Zeitpunkt ab infantilen Tieren täglich eine R. E. 3 Wochen lang. Die histologische Betrachtung des Zellbildes ergab ein vollständiges Fehlen der Kastrationszellen. Diese Versuchsergebnisse wurden nicht nur bei weiblichen sondern auch bei männlichen Tieren erzielt. Und umgekehrt hat Hohlweg (1935) in noch nicht veröffentlichten Versuchen mit dem männlichen Sexualhormonpräparat Androsteron beim Weibchen die Kastrationserscheinungen verhindern bzw. rückbilden können. Damit wurde die Ansicht, wie sie bisher von Lehmann, Baniecki und Kallas auf Grund ihrer Versuche vertreten wurde, daß die Sexualhormone in Bezug ihrer Rückwirkung auf den Vorderlappen geschlechtsspezifisch sind, eindeutig widerlegt.

Schöller und Gehrke (1933) haben durch Versuche ebenfalls nachweisen können, daß sowohl Follikelhormon als auch männliches Sexualhormon imstande sind, auf die Produktion von gonadotropem Hypophysenvorderlappenhormon eine hemmende Wirkung auszuüben.

Wegen ihrer grundsätzlichen Bedeutung sollen auch noch 2 biologische Versuche Hohlweg und Dohrns hier erwähnt werden. Sie konnten feststellen, daß die Vorderlappen kastrierter Tiere, die nach den Angaben von Evans und Simpson (1929) u. a. und nach ihren eigenen Erfahrungen bedeutend wirksamer sind als normale Vorderlappen, im Implantationsversuch keine gesteigerte Wirkung zeigten, wenn die Tiere mit genügend großen Follikelhormonmengen behandelt worden waren. Daraus ging hervor, daß nicht die fehlende Keimdrüse, sondern der Mangel des Keimdrüsenhormons

die morphologische Veränderung und die Ueberproduktion der Hormone des Hypophysenvorderlappens nach der Kastration bewirkte. Außerdem konnten Hohlweg und Dohrn zeigen, daß bei jugendlichen kastrierten Tieren sexuelle Frühreife eintrat, wenn ihnen Ovarien anderer normaler jugendlicher Ratten längere Zeit nach der Kastration implantiert wurden. Die Zeichen der Frühreife waren an der sich öffnenden Vagina, dem positiven Vaginalabstrich und an Follikeln und Corpora lutea der implantierten Ovarien zu erkennen. Bewirkt wurden diese Veränderungen durch die großen in der Kastrationshypophyse produzierten Hormonmengen. Wurden die Implantationen gleich nach der Kastration vorgenommen, so traten die Zeichen der Frühreife gar nicht ein oder gingen sofort wieder zurück. Die Korrelationen der Hormone zwischen Hypophyse und Ovar entsprachen denen eines normalen jugendlichen Tieres. Zum Schluß ihrer Darstellung gehen Hohlweg und Dohrn noch auf die oben angeführten negativen Versuchsergebnisse Zondeks und Berblingers ein. Sie glauben eine Erklärung darin zu finden, daß die Behandlungsdauer der Versuchstiere zu kurz gewesen sei, daß also die elftägige Behandlung nicht genügt habe, um eine hochgradigere Rückbildung der Hypophyse zu bewirken.

Kuschinsky (1931) ist zu den gleichen Versuchsergebnissen wie Hohlweg und Dohrn gekommen. Er implantierte Hypophysen normaler Rattenweibchen, die mit Follikulin vorbehandelt waren, jugendlichen weiblichen Ratten, und er konnte nie das Eintreten einer sexuellen Frühreife bei den infantilen Tieren beobachten. Genau zu demselben Resultat gelangte Kuschinsky, wenn er statt Follikulin Prolan injizierte; jedoch nur bei normalen Tieren, bei kastrierten Tieren waren deutliche Unterschiede in der Wirkung bemerkbar.

In einer Arbeit über die Einwirkung des Follikelhormonpräparates Oestrin auf den Hypophysenvorderlappen konnten R. K. Meyer, S. L. Leonard, Frederik, L. Hisaw und S. I. Martin (1930) die Feststellung machen, daß Oestrin den keimdrüsenstimulierenden Anteil der Hypophyse kastrierter Tiere beiderlei Geschlechts hemmend beeinflußt.

H. O. Neumann und Bünger (1934) und eine Reihe anderer Forscher beobachteten ebenfalls eine Hemmung bei der Einwirkung größerer Follikelhormondosen auf den Hypophysenvorderlappen. Sie prüften die histologischen Veränderungen am Genitalapparat infantiler kastrierter und geschlechtsreifer Mäuse nach Follikulindauerzufuhr und konnten erstens zeigen, daß bei infantilen Tieren die Entwicklung der Eier-

stocksfunktion durch eine Hemmung der Hormonsekretion des Hypophysenvorderlappens verhindert wird, und zweitens gelang es durch Dauereinwirkung von Follikulin auf kastrierte Mäuse, die Zeichen der Kastration am Genitalapparat rückgängig zu machen. Die behandelten Tiere verhielten sich wie normale.

Mit Karl Jungmann ging Hohlweg (1932) der Frage nach, auf welchem Wege sich der Mechanismus der hemmenden Wirkung der Keimdrüsen auf die gonadotrope Hypophysensekretion vollzieht. Sind die Beziehungen rein hormonaler Natur oder unterliegen sie nervösen Einflüssen? Um hierauf eine Antwort zu geben, haben die Autoren Hypophysen in die Nieren normaler männlicher und weiblicher Tiere implantiert und anschließend die Kastration vorgenommen. Nach 4 Wochen wurden die Tiere getötet und beide Hypophysen untersucht. Während die eigenen Hypophysen deutliche Kastrationsveränderungen zeigten, konnte an den implantierten keinerlei Kastrationserscheinungen nachgewiesen werden. Auf Grund dieser Versuche hielten es Hohlweg und Jungmann für erwiesen, daß bei Ausbildung der Kastrationshypophysen nervöse Einflüsse eine Rolle spielen. Sinkt der Sexualhormonspiegel im Blute des Organismus, so wird dadurch das nervöse Zentrum beeinflußt, und dieses wirkt wiederum auf die Sekretion des Hypophysenvorderlappens anregend. Demnach würde also die innere Sekretion der Keimdrüsen des Hypophysenvorderlappens durch ein nervöses Zentrum beherrscht.

Bachner prüfte 1933 ebenfalls die Wirkung des Ovarialhormons auf die Hypophyse. Er injizierte nicht schwangeren geschlechtsreifen weiblichen Ratten drei Wochen hindurch täglich 2 ccm Follikulin. Bei der histologischen Betrachtung der Vorderlappen fanden sich deutliche Unterschiede im Vergleich zur normalen Hypophyse. Das ganze Bild war blasser, statt des rötlichen Tones war die Farbe mehr violett. Die Eosinophilen hatten beträchtlich an Zahl abgenommen. Vorherrschend waren die Basophilen und Hauptzellen und diejenigen, die aus den Eosinophilen entstanden waren. Im ganzen ähnelte das Bild sehr der Schwangerschaftshypophyse, sie waren jedoch nicht identisch miteinander.

1934 berichtete Baniecki nochmals über Versuche, die er schon vor längerer Zeit angestellt hatte. Er wollte damit die Resultate Zondeks und Berblingers und Hohlwegs und Dohrns nachprüfen. Er behandelte Ratten, die vor 5 Monaten kastriert waren, 3 Wochen lang mit

dem Ovarialhormonpräparat Fontanon und verabfolgte täglich 10 R. E. Bei der histologischen Betrachtung stellte er fest, daß die Basophilen in der gleichen Anzahl wie in der Kastratenhypophyse vorhanden waren. Andere Tiere bekamen vom Tage der Kastration ab gleiche Mengen Fontanon in der gleichen Zeit. Auf diese Weise ließ sich die Kastratenhypophyse wohl beeinflussen. Bei Tier 133 sind die Veränderungen besonders ausgeprägt, die Eosinophilen sind nahezu an Zahl gleich den Hauptzellen, Basophile findet man nur vereinzelt. Die Zellarten sind in ihrer Form unverändert. Das Hypophysenbild bei behandelten männlichen Tieren ist von der Struktur der Kastrationshypophyse kaum zu unterscheiden. Baniecki glaubt nach den Versuchen von Hohlweg und Dohrn, die nachgewiesen haben, daß die Beeinflussung der männlichen Hypophyse eine Dosierungsfrage ist, daß die von ihnen gegebenen 10 R. E. nicht genügt haben, um die Kastrationsfolgen aufzuhalten.

Die negativen Erfolge Zondeks und Berblingers erklärt Baniecki nicht wie Hohlweg und Dohrn dadurch, daß die Versuchsanordnung zu kurz gewesen wäre, sondern der Unterschied der Befunde sei sicherlich in dem verschiedenen Beginn der Versuche nach der Kastration zu suchen. Denn während Hohlweg und Dohrn 3 Wochen nach der Kastration angefangen hatten, die Tiere zu spritzen, hatten Zondek und Berblinger erst nach 42 Tagen damit begonnen. Seine eigenen Versuche seien deswegen negativ ausgefallen, weil er sie an Tieren durchgeführt habe, die schon 5 Monate lang kastriert waren. Demnach wäre also die Intensität der Beeinflussung der Kastrationshypophyse abhängig von der Dauer der Kastration.

In einer 1934 veröffentlichten Arbeit berichtet Hohlweg über Resultate von Versuchen, die er an ausgewachsenen Rattenweibchen mit hohen Dosen Follikelhormon durchführte. Die Hormonmengen überstiegen die von ihm festgestellte und hier oben schon erwähnte physiologische Tagesdosis der Ratte von 4—5 R. E. bei weitem. Er spritzte täglich 100 R. E. Follikulinhormon in Form von kristallisiertem Progynon. Dabei fiel besonders auf, daß die meisten Rattenweibchen nur etwa 8 Tage lang ein reines Schollenstadium zeigten. Nach 4 Wochen wurden die Tiere getötet und die Hypophysen zur Untersuchung entnommen. Die Vorderlappen zeigten eine bedeutende Vergrößerung. Die Konsistenz der Hirnanhangsdrüsen war weich und schwammig. Die histologische Untersuchung ergab ausgedehnte Veränderungen der

Vorderlappen, die verschieden waren von denen nach Thyreodektomie oder Kastration; die Struktur aller Zellarten war durch das Follikelhormonpräparat beeinflußt. Die Kerne der Hauptzellen waren chromatinarm und oft in mitotischer Teilung zu finden. Das Protoplasma war vermehrt und nur schwach granuliert. Die Zellgrenzen waren verschwommen. Die eosinophilen Zellen waren in mäßiger Anzahl vorhanden und zeigten ähnliche Veränderungen wie die Hauptzellen. Im Ganzen war der Vorderlappen gut durchblutet. Das gleiche histologische Bild ließ sich auch an Hypophysenvorderlappen von infantilen und männlichen Tieren mit großen Dosen Follikelhormon erzielen.

Clauberg und Breipohl (1935) fanden in erst kürzlich angestellten Versuchen die gleichen Veränderungen wie Hohlweg. Sie benutzten als Versuchstiere Ratten und Kaninchen. Die seit 2 Jahren kastrierten Kaninchen wurden mit zweimal 25 000 M. E. Follikelhormonpräparat (Progynon B) in Abstand von 10 Tagen behandelt. Ein Vergleich der mikroskopischen Schnitte mit Hypophysen normaler kastrierter Kaninchen zeigte deutlich, daß auch beim Kaninchen histologische Veränderungen der Kastratenhypophyse durch Follikelhormon rückgängig zu machen sind. Eine genaue Beschreibung der Zellbilder fehlt leider.

Den vor 48 Tagen bzw. 2 Monaten kastrierten Ratten verabfolgten Clauberg und Breipohl verschieden große Follikelhormonmengen innerhalb von 17 Tagen. Nach Injektion von 620 M. E. Follikelhormon war die Kastratenhypophyse normal degeneriert. Wurden die Follikelhormondosen auf 1250 M. E., 1500 M. E., ja schließlich bis auf 2400 M. E. erhöht, so kam es zu einem Größerwerden der Zellen; dabei waren es vor allem die Kerne, die sich vergrößerten, in geringerem Maße das Protoplasma. Makroskopisch waren ebenfalls Veränderungen erkennbar. Die mit Follikelhormon behandelte Hypophyse war groß und enorm blut- und gefäßreich.

Auf Grund dieser Versuche kamen Clauberg und Breipohl zu dem Resultat, daß genügend hohe Dosen von Follikelhormon den Gehalt des Hypophysenvorderlappens an ovarienstimulierendem (gonadotropem) Hormon herabsetzen. Bleibt der Hypophysenvorderlappen kontinuierlich unter der Einwirkung großer Follikelhormonmengen gehalten, so bleibt seine hormonale Aktivität vermindert. Die Folge ist eine Einstellung der Funktion der Ovarien (Sterilität). Kommt ein starker, den Hypophysenvorderlappen hemmender Follikel-

hormonstimulus in Wegfall, so ist die Folge eine „reaktive hormonale Expansion des Hypophysenvorderlappens". Damit kommen die Ovarien zu neuer akuter Funktion. Morphologisch resultiert bei der Einwirkung hoher Follikelhormondosen auf den Hypophysenvorderlappen des kastrierten geschlechtsreifen Tieres eine Rückbildung der Kastratenhypophyse zur normalen, und darüber hinaus noch zu weiteren Veränderungen, die in einer Vergrößerung der Zellen bestehen.

b) Einwirkungen verschiedener Substanzen auf den Hypophysenvorderlappen.

Zondek und Berblinger (1931) und Baniecki (1932/34) haben versucht die Kastrationsveränderungen durch Hypophysenvorderlappenhormon zu beeinflussen. Nachdem Baniecki gesehen hatte, daß „Horpan" in normalen Hypophysen geschlechtsreifer Ratten bei weiblichen Tieren progressive und regressive Veränderungen bei männlichen Tieren hervorruft, stellte er fest, daß durch hohe Horpangaben die Entstehung der Kastrationszeichen bei beiden Geschlechtern nicht verhindert werden konnte. Es wurde eine Protoplasmierung der Hauptzellen beobachtet. Bei längerer Horpaneinwirkung machte sich eine fortschreitende Degeneration bemerkbar. Die Zellen zeigten starke Vakuolisierung und Anhäufung von Kolloid. Baniecki bezeichnete das entstehende Bild als retikuläres Stroma.

Auch Zondek und Berblinger haben durch Zufuhr von Prolan A und B keine Beeinflussung der durch Kastration bedingten morphologischen Veränderungen beobachtet. Die eosinophilen Zellen blieben zahlreich, ebenfalls die basophilen. Diese zeichneten sich besonders durch ihre Größe und durch Bildung eines hellen Hofes um den Kern herum aus. Bei infantilen Tieren fanden die Forscher eine deutliche Reifung des Hypophysenvorderlappens.

Weitere Veränderungen im Hypophysenvorderlappen konnten mit Plazenta bzw. mit Extrakten aus Plazentarsubstanz erzielt werden. Berblinger (1921) erzeugte mit wäßrigen und alkoholischen Auszügen aus Kaninchenplazenta im Vorderlappen des Kaninchens Schwangerschaftsveränderungen. Die Hypophyse war voluminöser geworden und die chromophoben Hauptzellen in Schwangerschaftszellen umgewandelt.

Lehmann (1927) prüfte die Wirkung von Plazentarsubstanz auf die Hypophysen von Ratten, die seit längerer Zeit kastriert waren. Er konnte damit nicht nur die Kastrationsveränderungen der Hypophyse beseitigen, sondern sogar eine Ver-

änderung im Sinne der Schwangerschaftshypophyse auslösen. Dieses Resultat konnte er erreichen, wenn er Extrakte injizierte; aber noch im verstärkten Maße, wenn er lange Zeit rohe Plaszenta verfütterte. Aus diesen Versuchen hat Lehmann geschlossen, daß die hervorgerufenen Veränderungen durch das reichlich in der Plazenta vorhandene Ovarialhormon bedingt seien. Baniecki betonte jedoch, daß außer dem Ovarialhormon noch Stoffe in der Plazenta vorhanden sind, die eine Wirkung auf den Hypophysenvorderlappen ausüben.

Entsprechende Veränderungen treten auch nach Behandlung mit Schwangerenurin auf. Baniecki (1928) verabfolgte weiblichen Meerschweinchen täglich zweimal 3 ccm Wöchnerinnenurin 22 Tage hindurch. Bei der histologischen Untersuchung zeigte der Hypophysenvorderlappen eine große Zahl von Schwangerschaftszellen, die Basophilen waren nur spärlich vorhanden.

L. Karp berichtete 1933 über Versuche, die er an Kaninchen anstellte. Er behandelte die Tiere mit Hormon aus dem Urin schwangerer Frauen und löste in fast allen Hypophysen die typischen Schwangerschaftsveränderungen aus.

Mit parenteral zugeführtem Pepton gelang es Berblinger 1914, im Prinzip dieselben Hypophysenveränderungen herbeizuführen wie in der Schwangerschaft.

Mit Pferdeserum konnte Baniecki (1928) bei weiblichen nicht kastrierten Meerschweinchen nur schwangerschaftsähnliche Bilder hervorrufen; morphologisch waren deutliche Unterschiede erkennbar.

Taddei (1934) implantierte geschlechtsreifen kastrierten männlichen und weiblichen Meerschweinchen Deciduagewebe, das er von schwangeren Meerschweinchen gewonnen hatte. Bei den geschlechtsreifen weiblichen Meerschweinchen fand sich ein Hypophysenvorderlappen der dem eines schwangeren vollkommen glich. Bei den kastrierten männlichen Meerschweinchen bestanden ähnliche, aber lange nicht so ausgeprägte Erscheinungen.

Die Veränderungen des Hypophysenvorderlappens, die nach Infektions- und Geisteskrankheiten, nach Ausbildung von Geschwülsten, nach Hyper- und Hypofunktion der übrigen innersekretorischen Drüsen auftreten, können hier nicht angeführt werden. Erwähnt soll nur noch werden, daß eine Reihe von Autoren (Mac Callum und Fabian (1907), Schilder (1911), Schultze (1911), Zuckermann (1911/13) und Berblinger (1932) in Fällen von Thyreoplasie schwangerschaftsähnliche Zellbilder in der Hypophyse gesehen haben.

c) Luteohormon und Hypophysenvorderlappen und eigene Versuche.

Während die Einwirkung des Follikelhormons auf den Hypophysenvorderlappen sowohl in biologischer wie in morphologischer Hinsicht durch ausgedehnte Tierexperimente weitgehend geklärt wurde, ist über die Wirkung des Corpus-luteum-Hormons auf den Hypophysenvorderlappen bisher nur sehr wenig bekannt. Nur einige Forscher haben sich mit dieser Frage näher beschäftigt. Der Grund hierfür mag wohl darin zu suchen sein, daß es erst vor kurzer Zeit gelungen ist, Corpus-luteum-Hormon rein darzustellen.

Kraul hat 1932 erstmalig durch biologische Versuche gezeigt, daß auch das Corpus-luteum-Hormon eine Einwirkung auf den Hypophysenvorderlappen ausübt. Wenn er Hypophysen von Tieren, die vorher mit Corpus-luteum-Hormon (von Dr. Corner bezogen oder aus Schweine-Corpora lutea selbst hergestellt) behandelt worden waren, infantilen Mäusen transplantierte, so traten in deren Ovarien Corpura-lutea auf, Graaf'sche Follikel waren dagegen nur vereinzelt zu finden. Daraus schloß Kraul, daß das Luteo-Hormon einen Einfluß auf den Hypophysenvorderlappen ausübt, in dem es seine Prolan B Produktion steigert.

Mit ähnlichen biologischen Versuchen hat Siegmund (1932) in Meerschweinchenhypophysen die gleichen Resultate erzielt. Zu seinen Versuchen hatte er Extrakte aus den Gelbkörpern von Kühen verwandt. Er betont aber extra, daß die gewonnenen Präparate geringe Mengen von Follikelhormon enthalten haben. Diesen Umstand hat er bei der Beurteilung in Betracht gezogen. Siegmund hat die Hypophysen der 3 Wochen hindurch mit täglich 0,3 ccm Corpus-luteum-Extrakt behandelten Tiere auch histologisch untersucht. Er wollte damit gleichzeitig der Frage auf den Grund gehen, ob die in der Schwangerschaft gefundenen Veränderungen in der Hypophyse auf einer Beeinflussung durch den Gelbkörper beruhen. Er hat aber gesehen, daß die Hypophysen der behandelten Tiere ungefähr dasselbe Zellbild aufwiesen wie diejenigen der Kontrolltiere. Er konnte lediglich eine geringe Abnahme der Eosinophilen und eine unwesentliche Vermehrung der Hauptzellen, die aber nicht besonders plasmareich waren, feststellen. Nach Behandlung mit Follikelextrakt wurden in der Hypophyse Veränderungen ausgelöst, ganz ähnlich wie in der Schwangerschaft. Solche Veränderungen konnten mit Corpus-luteum-Extrakt bestimmt nicht erreicht werden.

Leider wurden diese Versuche mehrere Jahre hindurch weder von Kraul noch von Siegmund noch von anderen Forschern fortgeführt. Erst kürzlich haben sie Clauberg und Breipohl (1935) wieder aufgegriffen. Für sie stand fest, daß das Luteohormon die Follikelreifung hemmt, und sie glaubten mit Bestimmtheit annehmen zu können, daß die Beeinflussung nicht auf direktem Wege sondern auf dem Wege über den Hypophysenvorderlappen vonstatten gehe. Für diese Hypothese wollten sie nun auch den histologischen Beweis erbringen, und es gelang ihnen positive Resultate zu erzielen. Ihre Versuche führten sie an kastrierten erwachsenen weiblichen Ratten durch. Sie injizierten den Tieren täglich 1/5 K. E. Proluton, welches praktisch frei von Follikulin war, 35 Tage hindurch. Nach Verabreichung von $7^1/_2$ K. E. Luteohormon haben Clauberg und Breipohl einen völlig normalen Hypophysenvorderlappen entstehen sehen. Danach schien es als höchstwahrscheinlich, daß das Hormon des Corpus-luteum genau so wie das Follikelhormon in der Lage ist, auf den Hypophysenvorderlappen einen hemmenden Einfluß auszuüben und die Kastrationsveränderungen zur Rückbildung bzw. zur Aufhebung zu bringen. Während des Ablaufs der regressiven Veränderungen haben Clauberg und Breipohl jedoch Zellbilder beobachtet, für die sie eine Erklärung noch nicht abgeben konnten. So sahen sie nach Verabreichung von 4 K. E. einen enormen Blut- und Gefäßreichtum, große Zellen mit Vakuolenbildungen, die anscheinend durch den Untergang von Siegelringzellen entstanden waren.

Eigene Versuche mit Luteohormon.

Clauberg und Breipohl haben in ihrer Arbeit über die Einwirkung des Follikel- und Corpus-luteum-Hormons auf den Hypophysenvorderlappen kastrierter Tiere den Weg gezeigt, daß auch beim Kaninchen Versuche durchzuführen sind, wie sie bisher fast ausschließlich an Ratten vorgenommen wurden. Freilich ist die Deutung der Hypophysenzellbilder des Kaninchens wesentlich schwieriger als diejenige der Ratte, doch sind auch hier die Strukturveränderungen derartig deutlich, daß sie bestimmte Schlüsse zulassen.

Zweck der angestellten Versuche soll sein, zu prüfen, ob sich durch Corpus-luteum-Hormon-Einwirkung irgendwelche Reaktionen morphologischer Art in der Hypophyse des kastrierten Kaninchens erzielen lassen, und ob die gleichen Befunde erhoben werden können, die Clauberg und Brei-

pohl an den Kastrationshypophysen von Ratten gesehen haben, die mit Corpus-luteum-Hormon behandelt waren.

Unter Anleitung von Herrn Professor H. O. Neumann habe ich mit Corpus-luteum-Hormon die Versuche an kastrierten geschlechtsreifen weiblichen Kaninchen durchgeführt. Wegen der großen Dosen Corpus-luteum-Hormon *), die gebraucht werden, um eine ausgeprägte Vorderlappenveränderung zu bekommen, war es mir leider nur möglich, 2 Kaninchen in den Versuch zu nehmen. Beide Tiere waren seit über 2 Monaten kastriert. Als Injektionsmaterial habe ich Proluton von der Firma Schering u. Kahlbaum A. G. und Luteogan von der Firma Henning verwandt.

Tier 1 erhielt im ganzen 16 K. E. Luteogan. Diese Menge wurde auf 16 Tage verteilt. Dem Kaninchen wurde täglich eine K. E. Corpus-luteum-Hormon unter die Rückenhaut injiziert. 5 Tage nach der letzten Injektion wurde das Tier getötet und die Hypophyse entfernt.

Tier 2 hat fast die doppelte Menge Corpus-luteum-Hormon (Proluton) bekommen. Die Behandlungszeit wurde auf 20 Tage verlängert. Die Gesamtmenge betrug diesmal 30 K. E. Die Tagesdosis von 1,5 K. E. war ebenfalls beträchtlich höher. Dieses Tier wurde schon 3 Tage nach Schluß der Injektionen obduziert. Während der Behandlungzeit zeigten die Kaninchen in ihrem Verhalten keine Besonderheiten.

Die Hypophysen waren makroskopisch vergrößert gegenüber denen der kastrierten Tiere und besaßen eine weiche Konsistenz. Die angefertigten Serienschnitte wurden mit Haematoxilin-Eosin gefärbt. Wir wählten diese Färbemethode, weil mit ihr erfahrungsgemäß die Zellarten noch verhältnismäßig am besten darstellbar sind.

Histologie des Hypophysenvorderlappens vom 1. Tier:

Besonders auffallend war die kollossale Hyperämie und die starke Vaskularisierung. Bei schwacher Uebersichtsvergrößerung erschien die Kastrationshypophyse durchweg homogen rot. Nunmehr war das Uebersichtsbild heller, fleckiger, sodaß die Hypophyse wie gesprenkelt aussah. Bei starker Vergrößerung erwiesen sich die wabenartigen Stellen teils als Blutgefäße, und teils als eigenartige große blasige Zellen, die hochgradig vakuolisiert waren. Ihre Form war meistens länglich-oval, ihre Größe sehr wechselnd, bei den kleineren Zellele-

*) Gleichzeitig muß bemerkt werden, daß die Firma Schering & Kahlbaum in den letzten 8 Monaten kein Proluton liefern konnte wegen der schwierigen Beschaffung der notwendigen Mengen des Ausgangsmaterials.

menten konnte man direkt von Siegelringzellen sprechen. Die Kerne waren gewöhnlich nicht vergrößert, sie lagen mit zipfligen Protoplasmaresten am Rande oder mitten in einer Vakuole. In manchen dieser Zellen ließen sich überhaupt keine Kerne nachweisen. In anderen Zellen wieder fand man ein bläulich-rötliches Kolloid. Solche Zellformen kamen in jedem Gesichtsfeld vor, sie waren nahezu über den ganzen Hypophysenvorderlappen verteilt.

Die Eosinophilen waren lange nicht so zahlreich wie in der Kastrationshypophyse. An einigen Stellen, besonders in der Mitte, erschienen sie stark zusammengedrückt. Ihre Plasmafärbung war sehr unterschiedlich. Zuweilen erschienen auch die Acidophilen blasig vergrößert. Verhältnismäßig deutlich traten auch die Hauptzellen hervor. Sie ließen sich in dieser Hypophyse besser von den Basophilen unterscheiden als in der normalen und in der Kastrationshypophyse. Ihre Kerne waren mittelgroß und ihr Protoplasma hell und nicht granuliert. Sie waren an den für sie typischen Stellen lokalisiert. Bei allen 3 Zellarten ließen sich Degenerationsformen nachweisen. Neben diesen charakteristischen Epithelien kamen noch auffallend viele zerfallende Zellen, kenntlich an den verwaschenen Zellgrenzen und dunkel gefärbten, geschrumpften Kernen, und Zelltrümmer vor.

Histologie des Hypophysenvorderlappens vom 2. Tier.

Das histologische Bild des mit der doppelten Menge Luteohormon behandelten Tieres war dem oben beschriebenen durchaus ähnlich. Auch hier wieder zahlreiche und strotzend gefüllte Gefäße. Bei genauerer Betrachtung fand man jedoch die Zellstruktur geordneter, obwohl die Haufen- und Alveolenanordnung der Zellen nicht mit derjenigen in der normalen Hypophyse verglichen werden konnte. Die Vakuolen enthaltenden Zellen waren nicht mehr so groß und zahlreich, sie hatten jetzt öfter die Form von Spalten. Auch die Eosinophilen schienen ebenfalls an Zahl noch weiter abgenommen zu haben. Die Basophilen waren dagegen häufiger anzutreffen, denn man sah auffallend viele Epithelien, deren Kerne von einem hellen Hof umgeben waren. Bei den Degenerationsformen war die Unterscheidung zwischen Basophilen und Hauptzellen, jedenfalls bei unserer Färbemethode, so gut wie unmöglich. Das Protoplasma mancher Zellelemente war oft so blaß gefärbt und verschwommen und ihre Form derartig unregelmäßig, daß man sie sowohl für Hauptzellen wie für Neutrophile halten konnte.

Aus diesen beiden mikroskopischen Befunden ging aber eindeutig hervor, daß die Corpus-luteum-Hormonpräparate Proluton und Luteogan einen Einfluß auf die Hypophyse des kastrierten Tieres ausüben. Zu einer vollständigen Rückbildung der Kastrationszeichen bis zur Zellstruktur der normalen Hypophyse, wie sie Clauberg und Breipohl bei Ratten feststellten, war es hier nicht gekommen. Ich möchte aber annehmen, daß die Veränderungen, die die Autoren während des Ablaufs der Rückbildung beobachteten, mit unseren Befunden übereinstimmten. Demnach wären die Hormonmengen, die wir verabreicht haben, noch zu gering oder die Dauer der Einwirkung wäre zu kurz gewesen, um eine Wiederherstellung der normalen Histologie zu erzielen.

Die charakteristischen Merkmale der mikroskopischen Veränderungen bestanden in unseren Fällen in einer Abnahme der Eosinophilen, im Auftreten von großen, eigentümlichen Zellen, wie sie bisher noch niemals beobachtet wurden, und im Vorhandensein zahlreicher Untergangs- und Degenerationsformen. Die Frage, woher diese neuen Zellformen stammten, kann ich nur zum Teil beantworten. Waren sie Abkömmlinge der Chromophoben und Chromophilen oder entstanden sie nur aus einer bestimmten Zellart? Ihre Anordnung im Zellbild gab keinen einwandfreien Hinweis, denn sie wurden über den ganzen Vorderlappen verteilt angetroffen. Man konnte höchstens daraus schließen, daß mindestens 2 Zelltypen an ihrer Entstehung beteiligt sein müssen. Vorstufen von ihnen waren sicherlich die aus den Basophilen entstandenen Siegelringzellen. Ob aber die Basophilen allein für ihre Entstehung verantwortlich gemacht werden können, möchte ich nicht annehmen, denn auch die Eosinophilen und Hauptzellen wiesen Degenerationsformen auf, aus denen möglicherweise diese eigenartigen großen Zellen entstehen konnten. Ihre Kerne waren nicht charakteristisch; fast ebenso wenig waren die geringen Protoplasmareste, die sich in allen Fällen sehr schlecht färben ließen und sowohl blaßblau wie blaßrötlich waren, zu verwerten. Gerade das Plasma ist es, welches die alleinige und sichere Entscheidung zuließe. Es müßte also eine Färbemethode gefunden werden, mittels der eine genaue Differenzierung der Plasmaarten möglich ist. Berblinger und Burgdorf (1935) haben nach Abschluß unserer Versuche eine neue Methode zur Darstellung der Gewebsbestandteile der Hypophyse angegeben, die diese Forderung zu erfüllen scheint. (Genaue Angabe der Färbemethode: Endokrinologie, Bd. 15, H. 6, 1935.) Es gelang ihnen, die Zellen der menschlichen

Hypophyse so kontrastreich zu färben, daß eine Unterscheidung der Zellgruppen ohne weiteres möglich war, darüber hinaus traten auch noch das Bindegewebe und die Gefäße deutlich hervor. Durch Cresofuchsin kamen die Granula der basophilen Epithelien vollständig zur Darstellung, sie färbten sich rotblau. Wenn man außerdem wäßrige Lösungen von Orange G und Anilin-blau mit Oxalsäurezusatz auf den mit Cresofuchsin gefärbten Schnitt einwirken ließ, so nahm das Plasma der Acidophilen eine gelbe Farbe an, und die Hauptzellen erhielten ein hellgrau-blaues Aussehen. Die Kerne waren untereinander ähnlich gefärbt; ihr Chromatingerüst und die Kernkörperchen färbten sich gewöhnlich mit Karmin rot. Der nichtfädige Anteil des Kernes blieb farblos oder blaßblau.

d) Besprechung der Versuchsergebnisse.

Vergleichen wir die beiden Zellbilder der mit Luteohormon behandelten Tiere untereinander, so müssen wir feststellen, daß in der Hypophyse des mit 30 K.E. behandelten Tieres die Veränderungen nicht mehr so ausgesprochen waren, wie in dem Hypophysenvorderlappen des Tieres, das mit der halben Hormonmenge behandelt war. Der reaktive Umwandlungsprozeß der Aufbauelemente des Hypophysenvorderlappens hatte gleichsam bereits einen „Höhepunkt" überschritten, von dem aus es wieder — das können wir jedoch nicht an Hand unserer Versuchsresultate beweisen — allmählich zur Bildung einer normalen Hypophyse kam.

Evans und Simpson (1928), Engle und Smith (1927) und viele andere Autoren haben nachgewiesen, daß der Vorderlappen des kastrierten Tieres mehr gonadotropes Hormon liefert als der Vorderlappen des normalen Tieres. Durch hohe Dosen von Follikelhormon gelingt es, die Funktion des Hypophysenvorderlappens des kastrierten Tieres zu hemmen. Kallas, Baniecki, H. O. Neumann, Hohlweg und Dohrn u. a. d. h., es werden weniger gonadotrope Hormone in ihm gebildet. Morphologisch äußert sich das in einer Rückbildung der Kastratenhypophyse zur normalen. Nach Clauberg und Breipohl und unseren Versuchen findet histologisch der ähnliche Vorgang statt, wenn man Corpusluteum-Hormon einwirken läßt. Setzt man nun die anatomischen Veränderungen mit den sekretorischen in Beziehung, so müßte man den Schluß ziehen, daß das Hormon des gelben Körpers in gleicher Weise wie das Follikelhormon in funktioneller Hinsicht einen hemmenden Einfluß auf den Hypo-

physenvorderlappen ausübt. Diese Hypothese muß jedoch erst noch experimentell bewiesen werden.

Hohlweg (1935) hat diese Wirkungsweise des Corpus-luteum-Hormons und die Versuchsergebnisse von Clauberg und Breipohl für unwahrscheinlich gehalten. Er hat, nachdem von Butenandt und Westphal (1934) das Corpus-luteum-Hormon rein dargestellt, und es denselben Forschern und Cobler und Schmidt (1934) gelungen war, das Hormon aus 2 verschiedenen Ausgangsmaterialien synthetisch darzustellen, die Versuche mit reinen kristallinischen Wirkstoffen nachgeprüft. Und zwar verwandte er das kristallisierte Corpus-luteum-Hormon vom Schmelzpunkt 128°. Die tägliche Dosis von 540 γ Kristallisat, die er erwachsenen weiblichen Kaninchen vom Tage der Kastration an injizierte, war $3^1/_2$ mal so groß wie die Dosis, die Clauberg und Breipohl pro Tag verabreichten. Im Ganzen bekamen die Tiere 7,5 mg Kristallisat. Diese Menge entspricht etwa 10 Infantilkaninchen-Einheiten.

„Oestrus war bei keinem Tier aufgetreten. Die histologische Untersuchung der Hypophyse zeigte bei allen Tieren eindeutige Kastrationsveränderungen."

Bei infantilen Rattenweibchen gelang es ihm mit verschiedenen, wesentlich geringeren Hormonmengen ebenfalls nicht, die Kastrationsveränderungen zu verhindern. Dagegen konnte er schon mit einer täglichen Dosis von 0,022 γ Dihydrofollikelhormonbenzoat bei den gleichen Tieren nachweisen, daß nicht die Spur von Kastrationszeichen zu sehen war.

Nach diesen Versuchen hält es Hohlweg für eindeutig bewiesen, daß reines Corpus-luteum-Hormon nicht imstande ist, die Ausbildung der typischen Veränderungen aufzuhalten, welche in der Rattenhypophyse nach Kastration auftreten.

Die von Clauberg und Breipohl gefundenen entgegengesetzten Ergebnisse beruhen nach Ansicht von Hohlweg auf 2 Fehlerquellen. Erstens waren die Corpus-luteum-Hormonpräparate nicht frei von Follikelhormon, und zweitens enthielten sie auch bestimmt das männliche Sexualhormonpräparat Androsteron, das ebenfalls hemmend auf den Hypophysenvorderlappen männlicher und weiblicher Tiere einwirkt. Diese beiden Hormone sind es nach seiner Auffassung höchstwahrscheinlich gewesen, die die Regeneration der Kastrationshypophyse herbeiführten.

Die negativen Ergebnisse mit völlig reinem Corpus-luteum-Hormon lassen daran denken, daß dieses Hormon des Gelbkörpers nur solche Hypophysen beeinflussen kann, die vorher

mit reinem Follikelhormon vorbehandelt waren. Denn wir kennen längst die eigentümliche biologische Tatsache, daß auch die Gebärmutterschleimhaut nur dann die für das Corpus-luteum-Hormon typische Reaktion aufweist, wenn das Versuchstier vorher eine ausreichende Menge von Follikelhormon erhalten hat. Das Endometrium mußte reaktionsfähig gemacht werden. Möglicherweise bedürfen auch die Zellen des Vorderlappens einer solchen Vorbehandlung. Die Zukunft wird uns lehren, ob diese theoretischen Erörterungen richtig sind. Vorbedingung ist, daß bei neuen Versuchen mit chemisch reinem Follikelhormon und chemisch reinem Gelbkörperhormon gearbeitet wird. Es steht zu hoffen, daß es bald möglich ist, genügende Mengen des chemisch reinen Corpus-luteum-Hormons zu erhalten.

Es ist das Zeichen unserer Zeit, daß wir uns frei gemacht haben, von der einseitigen Forschungsrichtung. Wir wissen heute, daß die Lebensvorgänge nicht durch starre, in einer Richtung liegende Forschungen gelöst werden können. An den großen Problemen des biologischen Geschehens haben alle Naturwissenschaften mitzuarbeiten. Jede einzelne Forschungsrichtung allein vermag nichts. Engste Zusammenarbeit aller führt zum Erfolg. So hat uns speziell die Hormonforschung gezeigt, daß ohne genaue histologische Kenntnis eine Klärung nicht möglich war. Weiterhin aber wies uns diese Forschung den Weg, daß ohne chemische Reindarstellung exakte Ergebnisse nicht zu erzielen waren.

Zusammenfassung.

1. In der vorliegenden Arbeit wurde die normale Histologie des Kaninchenhypophysenvorderlappens studiert,
2. die Veränderungen des Hypophysenvorderlappens während der Geschlechtsreife, der Schwangerschaft, des Wochenbetts und der Kastration gezeigt,
3. die Versuchsergebnisse über die Einwirkungen des Follikelhormons auf den Hypophysenvorderlappen, die im Schrifttum niedergelegt sind, eingehend besprochen,
4. eigene Versuche mit den Corpus-luteum-Hormon-Präparaten Luteogan und Proluton an Kaninchen durchgeführt, um die morphologisch nachzuweisenden Veränderungen zu demonstrieren,
5. erfuhren die Versuchsergebnisse eine kritische Besprechung.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Geheimen Medizinalrat Professor Dr. Erwin Kehrer für die freundliche Uebernahme des Korreferates zu danken, sowie Herrn Professor Dr. Hans-Otto Neumann für Ueberlassung des Themas und für die in liebenswürdigster Weise erteilten Ratschläge und Unterstützungen meinen aufrichtigen und ergebensten Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

Bachner: Ueber typische Veränderungen der weiblichen Rattenhypophyse durch Ovarialhormon. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 106, S. 87, 1933.

Baniecki: Schwangerschaftshypophyse und Ovarialhormon. Arch. f. Gyn. Bd. 134, 1928.

— — Hypophysenvorderlappenhormon und Hypophyse. Arch. f. Gyn. Bd. 149, 1932.

— — Ueber die Wirksamkeit des Ovarialhormons sowie des Hypophysenvorderlappenhormons auf das Zellbild der Kastrationshypophyse. Zbl. f. Gyn. Nr. 18, S. 1034, 1934.

Benda: Beiträge zur normalen und pathologischen Morphologie der Hypophyse. Verh. deutsch. Path. Ges. Danzig 1927.

Berblinger: Ueber experimentell hervorgerufene Hypophysisveränderungen. Verh. deutsch. Path. Ges. München 1914.

— — Die Hypophyse bei Hypothyreose nebst Bemerkungen über die Schwangerschaftshypophyse. Grenzgeb. Med. und Chir. 33, 1921.

— — Die korrelativen Veränderungen an der Hypophyse des Menschen. Klin. Wochenschr. Nr. 1, S. 9, 1928.

— — Pathologie und pathologische Morphologie der Hypophyse des Menschen. Leipzig 1932.

Berblinger u. Burgdorf: Neue Färbemethode zur Darstellung der Gewebsbestandteile der Hypophyse des Menschen. Endokrinologie. Bd. 15, H. 6, 1935.

Brauer, M.: Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung der Kastration auf Nebennieren und Hypophyse beim Kaninchen. Inaug. Diss. Halle 1928.

Bünger (H. O. Neumann): Ueber die Erzeugung einer Dauerbrunst. Inaug. Diss. Marburg 1934.

Buschbeck: Deutsche Med. Wo. Nr. 11, S. 389, 1934.

Butenandt: Neuere Ergebnisse der Keimdrüsen und Hypophysenhormonforschung. Zbl. f. Gyn. S. 71, 1935.

Butenandt u. Westphal: Hoppe-Seilers Zeitschr. 227, 84, 1934; cit. nach Hohlweg 1935.

Butenandt, Westphal u. Cobler: Berichte deutsch-chem. Ges. 67, 1611, 1934; cit. nach Hohlweg.

Butenandt u. Schmidt: Ber. deutsch.-chem. Ges. 67, 1301, 1934; cit. nach Hohlweg.

—— Ber. deutsch.-chem. Ges. 67, 2088, 1934; cit. nach Hohlweg.

Cagnetto: Neue Beiträge zum Studium der Akromegalie mit besonderer Berücksichtigung der Frage des Zusammenhanges der Akromegalie mit den Hypophysengeschwülsten. Virchows Arch. Bd. 187, S. 197, 1907.

Cimorini: Sulla ipertrofia dell' ipofisi cerebrale negli animali tiroidati. Sperimentale 61, 1907.

Clauberg: Die weiblichen Sexualhormone. Verlag Julius Springer. Berlin 1933.

Clauberg u. Breipohl: Zur Regulierung der Hypophyse durch das Ovarium. Arch. f. Gyn. Bd. 158, 1934, und Klin. Wo. Nr. 4, S. 119, 1935.

Comte: Contribution à l'étude de l'hypophyse humaine et de ses relations avec le corps thyroide. These è Lausanne, 1898.

Dahlberg: Eine Theorie über den Uniovulationsmechanismus mit spezieller Berücksichtigung der hormonalen Wirkung des Follikulins. Klin. Wo. S. 1298, 1930.

Dayton: Ueber die sog. Pars intermedia der menschlichen Hypophyse. Z. Anat. u. Entwickl. Gesch. Bd. 81, 1926.

Dostojewsky: Arch. f. mikr. Anatom. Bd. 26, 1886.

Erdheim: Ziegler Beiträge Nr. 33, 1903.

Erdheim u. Stumme: Ueber die Schwangerschaftsveränderungen der Hypophyse. Zieglers Beiträge 46, 1909.

Evans u. Simpson: J. amer. med. Assoc. 91, 812, 1928.

Fichera: Arch. ital. de Biol. (Pisa), Bd. 43, 1904.

Flesch: Ueber die Hypophyse einiger Säuger. V. d. N. A. Magdeburg 1884; cit. nach Kolde 1912.

Guerini: Ueber die Funktion der Hypophyse. Zbl. f. allgem. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 16, S. 177, 1905.

Hohlweg: Veränderungen des Hypophysenvorderlappens u. des Ovariums nach Behandlung mit großen Dosen Follikelhormon. Klin. Wo. S. 92, 1934.

—— Corpus-luteum-Hormon und Kastrationshypophyse. Klin. Wo. Nr. 29, S. 1027, 1935.

Hohlweg u. Dohrn: Ueber die Beziehungen zwischen Hypophysenvorderlappen und Keimdrüsen. Klin. Wo. Nr. 6, 1932.

Hohlweg u. Junkmann: Die hormonal-nervöse Regulierung der Funktion des Hypophysenvorderlappens. Klin. Wo. Nr. 8, 1932.

Kallas: Parabiose: Geschlechtsdrüse und geschlechts-spezifischer Antagonismus. Endokrinologie Bd. 6, 1930, und Klin. Wo. S. 1345, 1930.

Karp, W.: Die Hypophyse bei Kaninchen, die mit Hormonen aus dem Urin schwangerer Frauen behandelt wurden. C. r. Soc. Biol. Paris 114, S. 357, 359, 1933. Ber. f. Geb. u. Gyn. Bd. 26, S. 319.

Kasche: Die Histologie der Pars intermedia beim erwachsenen Menschen. Z. mikr. anat. Forsch. 6, 1926.

Kaufmann, C.: Klin. Wo. Nr. 40, S. 1557, 1933.

Kolde: Untersuchungen von Hypophysen bei Schwangerschaft und Kastration. Arch. f. Gyn. Bd. 98, 1912.

Kon, J.: Hypophysenstudium. II. Ueber das Verhalten der Hypophyse nach Kastration. Beitr. z. path. Anat. u. z. allgem. Path. Bd. 44, S. 266, 1908.

Kraul: Die Beeinflussung der Hypophysenvorderlappenfunktion durch hormonale Substanzen usw. Arch. f. Gyn. Bd. 148, 1931.

Kühn, H.: Untersuchungen über die Einwirkung der Kastration auf die Hypophyse bei Pferden. Arch. f. wissensch. u. prakt. Tierheilkunde. Bd. 36, Suppl. Bd., S. 183, 1910.

Kuschinski: Ueber die Bedingungen der Hypophysenvorderlappensekretion und ihre Folgen für den Ablauf des Zyklus. Arch. f. exp. Path. 162, 1931.

Kraus, E. J.: Die Beziehungen der Zellen des Vorderlappens der menschlichen Hypophyse zueinander unter normalen Verhältnissen und in Tumoren. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Path. Bd. 58, S. 159, 1914.

— — Das Kolloid der Schilddrüse und Hypophyse des Menschen. Virchows Arch. Bd. 218, S. 107, 1914.

— — Handbuch der spez. Pathol., Anatomie und Histologie. Bd. 8, 1926.

Launois et Mulon: Les cellules cyanophiles de l'hypophyse chez la femme enceinte. Comptes rendus, hebdomadaires des séances et memoires de la Société de Biologie. 1903.

— — Etude sur l'hypophyse humaine à la fin de la gestation. Annales de Gynécologie et d'Obstétrique. 1904.

Lehmann: Zur Frage der Geschlechtsspezifität der Keimdrüseninkrete. Pflügers Arch. Bd. 216, 729, 1927.

— — Ueber das Strukturbild der Hypophyse kastrierter und nichtkastrierter Ratten unter dem Einfluß parenteral und enteral zugeführter Plazentasubstanzen. Virchows Arch. Bd. 268, 1928.

Mac Callum u. Fabyan: Bull. Hopkins Hosp. 18, 1234, 1907.

Mahnert: Hypophysenvorderlappen und Ovarium. Tierexperimentelle Untersuchungen über das Bestehen wechselseitiger Beziehungen zwischen dem Ovarium und dem Hypophysenvorderlappen. Zbl. f. Gyn. Nr. 28, S. 1754, 1928.

— — Ueber die Wirkung des Vorderlappenhormons „Prolan" auf die Ovarien infantiler Nager. Zbl. f. Gyn. Nr. 28, S. 1730, 1930.

— — Weitere Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Hypophysenvorderlappen und Ovarium, zugleich ein Beitrag zur Frage der hormonalen Sterilisierung. Zbl. f. Gyn. Nr. 46, S. 2882, 1930.

— — Arch. f. exp. Path. 142.

Mahnert u. Siegmund: Ovarialhormon und Ei. Zbl. f. Gyn. Nr. 28, S. 1626, 1927.

— — Störungen des Zyklus durch Hyperhormonisierung. Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 84, S. 91, 1930.

Marassini, A. et Luciani, A.: Efféts de la castration sur l'hypophyse et sur d'autre organs glandulaires. Arch. ital. de Biol. Bd. 56, S. 395, 1912.

Martins: C. r. Soc. Biol. Paris 103, S. 1341, 1930.

Meyer, Robert: Ueber die Funktion des Ovariums, insbesondere des Corpus luteum. Ber. über die ges. Gyn. u. Geb. Bd. 13, 1928.

Meyer, R. K., Leonhard, Frederik, Hisaw u. Martins: Die Wirkung des Oestrus auf die gonadenstimulierende Fähigkeit der Hypophyse. Proz. soc. exper. Biol. u. Med. Bd. 27, 1930.

Neumann, H. O.: Virilismus, ovarielle Funktionsstörung usw. Klin. Wo. 1934, Nr. 36.

— — Der mensuelle Genitalzyklus des Weibes. Sitzungsber. d. Ges. z. Bef. d. ges. Naturw. z. Marburg. Berlin 1935.

Nukariya, S.: Ueber die Bedeutung der Rückresorption des Spermas (auf Grund von Spermainjektionen an Kastraten) und über mikroskopische Veränderungen der Hypophyse an jungen kastrierten weißen Ratten. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 214, S. 697, 1926.

Pirsche: De l'influence de la castration sur le developpment du squelette. Paris 1902.

Poos: Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Hypophyse. Klin. Wo. Nr. 40, 1927.

Rogowitsch: Die Veränderung der Hypophyse nach Entfernung der Schilddrüse. Zieglers Beiträge Bd. 4, 1889.

Rößle: Das Verhalten der menschlichen Hypophyse nach Kastration. Virchows Archiv 216, 1914.

Saito, G.: Untersuchungen über die Hypophysengewichte von Pferden. Biochem. Zeitschr. Bd. 142, S. 308, 1923.

Schenk: Spätbefunde an der Hypophyse von kastrierten Ratten. Monatschr. f. Geb. 6, 1929.

Schilder: Ueber Mißbildungen der Schilddrüse. Virch. Arch. 203, 1911.

Schleidt: Zbl. f. Physiol. Bd. 27, 1914.

Schöller u. Gehrke: Der Einfluß der Keimdrüsenhormone auf die Legetätigkeit von Hennen. Arch. f. Gyn. Bd. 155, S. 234, 1933.

Schönberg, S. u. Sakaguchi, Y.: Der Einfluß der Kastration auf die Hypophyse des Rindes. Frankf. Zeitschr. f. Path. Bd. 20, S. 331, 1917.

Schultze: Virchows Arch. 203, 1234, 1911.

Siegmund: Ueber den Einfluß des Hypophysenvorderlappens auf den Ablauf der Sexualfunktion. Zbl. f. Gyn. Nr. 19, S. 1189, 1928.

—— Ein Vergleich morphologischer und biologischer Funktionsforschung auf dem Gebiete des Corpus luteum. Arch. f. Gyn. Bd. 145, 1931.

—— Untersuchungen über das Bestehen wechselseitiger Beziehungen zwischen Ovarium und Hypophysenvorderlappen. Zbl. f. Gyn. Nr. 15, S. 953, 1932.

Smith u. Engle: Amer. J. anat. 43, 1265, 1927.

Stendell, W.: Zur vergleichenden Anatomie und Histologie der Hypophysis cerebri. Arch. f. mikr. Anat. I. Bd. 82, S. 289, 1913.

—— Die Hypophysis cerebri. In Oppels Lehrbuch der vergleichenden mikroskopischen Anatomie der Wirbeltiere. 8. Teil, Jena 1914.

Stewart, F. W.: Contribution à l'étude des processus de sécrétion dans l'hypophyse. Arch. de morph. gén. et expér. I. 1922.

Taddai, A.: Ueber Veränderungen des Hypophysenvorderlappens nach Deciduatransplantation bei geschlechtsreifen und kastrierten Tieren. Pathologica (Genova 26, 668—679, 1934.)

Trautmann, A.: Anatomie und Histologie der Hypophysis cerebri einiger Säuger. Arch. f. mikr. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 74, S. 311, 1909.

Wittek: Ueber das Verhalten der Kinderhypophyse bei den verschiedenen Geschlechtern in der Gravidität und nach Kastration. Arch. Anat. und Physiol. Supl. S. 127, 1913.

Zondek, B.: Hypophysenvorderlappen. Arch. f. Gyn. Bd. 144, S. 133, u. S. 491, 1931.

—— Die Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens. II. Aufl. Verlag J. Springer Berlin 1935.

Zondek, B. u. Berblinger: Der Einfluß des weiblichen Sexualhormons und des Hypophysenvorderlappenhormons auf die Struktur der Ratten- und Mäusehypophyse. Klin. Wo. Nr. 10, 1931.

Zuckermann: Ueber einen Hypophysenbefund bei Schilddrüsenaplasie. Frankf. Z. Path. Bd. 14, 1913.

Lebenslauf.

Am 20. September 1908 wurde ich in Oschersleben a. d. Bode geboren. Nach dem Besuch der Mittelschule, des Reformrealgymnasium in Oschersleben und der Oberrealschule in Halberstadt bestand ich im Jahre 1929 das Abiturientenexamen.

Im Mai 1929 wurde ich an der Universität Marburg als Student der Medizin immatrikuliert und blieb hier 5 Semester bis zum bestandenen ärztlichen Vorexamen. Das 6. und 7. Semester verbrachte ich in Wien, das 8. in München und die letzten drei wieder in Marburg. Am 21. Dezember 1934 legte ich vor dem Prüfungsausschuß in Marburg das ärztliche Staatsexamen ab.

Seit dem 1. Januar 1935 bin ich als Medizinal-Praktikant in der Universitäts-Frauenklinik in Marburg (Direktor Geheimrat Professor Dr. E. Kehrer) tätig.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren:

in Marburg: Alverdes, Baur, Bömінghaus, Clausen, Dittler, Eimer, Freudenberg, Göppert, Grüneisen, Grüter, Hildebrand, Jacobshagen, Kehrer, Klapp, Klewitz, Kretschmer, Kutscher, Meerwein, Nauck, Neumann, Pfannenstiel, Ruete, Schwenkenbecher, Uffenorde, Versé.

in München: Merkel, Straub, Wessely, v. Zumbusch.

in Wien: Demel, Erdheim, Gold, Hamburger, Jagic, Kahler, Katz, Kraul, Starlinger, Sternberg.